

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 527**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 239/70 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2012** **PCT/IN2012/000375**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012** **WO12164582**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2012** **E 12792315 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** **EP 2683717**

54 Título: **Preparación de 3-[2-[4-((6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-l-piperidinil)-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2 a]-primidin-4-ona (paliperidona) y palmitato de paliperidona**

30 Prioridad:

31.05.2011 IN CH18542011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.10.2016

73 Titular/es:

RAMAMOHAN RAO, DAVULURI (100.0%)
204 II Floor Meridian Plaza 6-3-853/1 Ameerpet
Hyderabad
Hyderabad 500 016, Andhra Pradesh, IN

72 Inventor/es:

PONNAIAH, RAVI;
NEELA, PRAVEEN KUMAR;
RAVANABABU, KOSIREDDY;
SUDHEER, KALLEPALLY;
VENKATA NARASIMHARAO y
BATTHINI, GURUSWAMY

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 587 527 T3

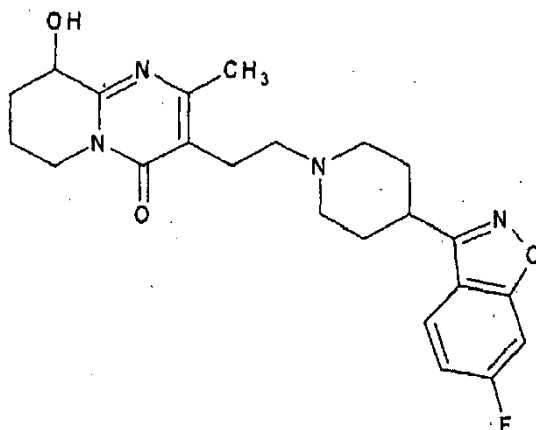
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación de 3-[2-[4-((6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil)-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (paliperidona) y palmitato de paliperidona.

La presente invención abarca un procedimiento para la preparación de paliperidona y palmitato de paliperidona a través de un producto intermedio novedoso.

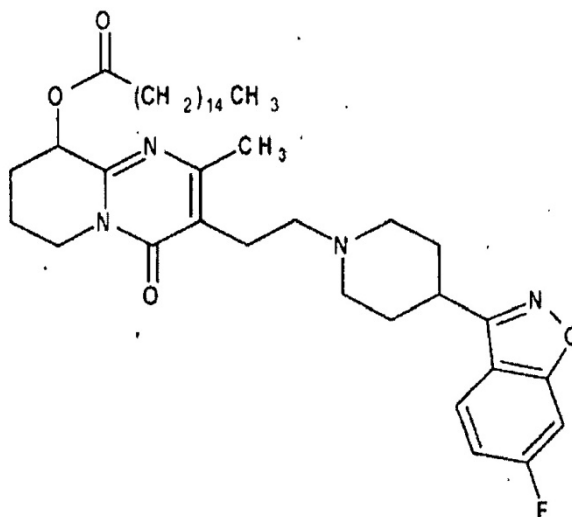
La paliperidona se conoce químicamente como 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, es un antagonista de 5-HT y pertenece a la clase química de derivados de bencisoxazol y que tiene la siguiente fórmula estructural:



Fórmula VIII

La paliperidona ("PLP") es un metabolito de risperidona. Comercializada con el nombre comercial Invega, la paliperidona es un agente antipsicótico aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de esquizofrenia.

El éster de palmitato de paliperidona puede nombrarse químicamente como éster de palmitato de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y tiene la siguiente fórmula:



Fórmula VII

El palmitato de paliperidona ("PLP-P") se describe en las patentes estadounidenses n.ºs 5.158.952 y 5.254.556. El documento US '556 da a conocer procedimientos para la preparación de los derivados tanto de decanoilo como de acetilo del palmitato de paliperidona.

Otro procedimiento para la preparación de PLP-P se describe en la patente estadounidense n.º 6.077.843 y en la solicitud de patente estadounidense n.º 20080214808.

El documento WO 97/44039 describe una composición farmacéutica adecuada como formulación de depósito para la administración mediante inyección intramuscular o subcutánea, que comprende: (1) como principio activo, una

cantidad eficaz terapéuticamente de un éster de ácido graso de 9-hidroxi-risperidona o una sal, o un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica del mismo y (2) un portador farmacéuticamente aceptable.

El documento US 2009/048272 describe procedimientos para preparar paliperidona.

5 La presente invención es un procedimiento mejorado para la síntesis de 3-[2-[4-((6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil)-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (paliperidona) y palmitato de paliperidona a través de un producto intermedio novedoso, éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

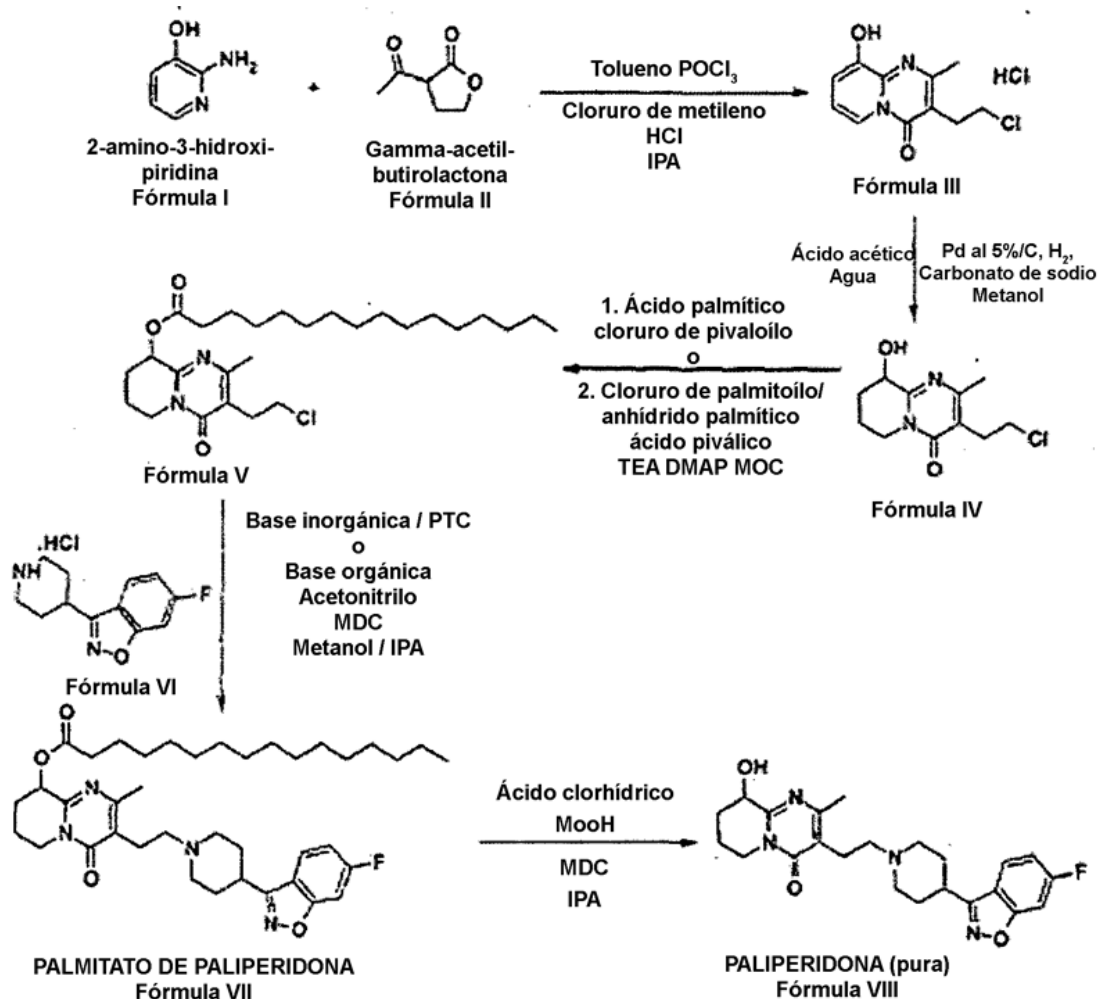
10 En una de las realizaciones, la presente invención abarca un procedimiento para preparar éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona que es un producto intermedio novedoso usado en la síntesis de paliperidona y palmitato de paliperidona.

15 En otra realización, la presente invención abarca un procedimiento para preparar palmitato de paliperidona que comprende combinar 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona con ácido graso en presencia de al menos una base orgánica o inorgánica, un derivado de piridina y al menos un disolvente orgánico para obtener una mezcla de reacción, y añadir haluro de ácido a la mezcla de reacción y mantener la mezcla durante un tiempo suficiente para dar un compuesto intermedio novedoso, éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. El éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona se combina con 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-bencisoxazol o su monoclóhidrato en un disolvente orgánico en presencia de una base, tal como carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino, metales orgánicos, carbonatos de metal, bicarbonato de metal, hidróxidos de metal o bases orgánicas, tales como isopropilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N-metilpiperazina, N-metilpiridina, DBU, DABCO, trietilamina, etc. para formar una mezcla de reacción y mantener la mezcla de reacción durante un tiempo suficiente para dar un compuesto, palmitato de paliperidona.

25 Aún en otra realización, la presente invención abarca un procedimiento para preparar paliperidona a través de un producto intermedio novedoso del compuesto éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

El objetivo principal de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de paliperidona y palmitato de paliperidona a través de un producto intermedio novedoso con alta pureza y alto rendimiento.

30 La presente invención implica un procedimiento para la preparación de paliperidona y palmitato de paliperidona a través de un producto intermedio novedoso, éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. El procedimiento de la invención se representa en el siguiente esquema I.



El material de partida de la presente invención, que es 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, puede prepararse según cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, según la patente estadounidense '952.

- 5 La presente invención implica un procedimiento para la preparación de éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula V que comprende: combinar 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona con ácido graso en presencia de un derivado de piridina, al menos una base orgánica o inorgánica y al menos un disolvente orgánico para formar una mezcla de reacción, añadir haluro de ácido a la mezcla de reacción y mantener la mezcla de reacción durante 2-3 h para dar un compuesto, éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

10 El compuesto de fórmula V también puede prepararse mediante el procedimiento que comprende combinar 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona con ácido graso en presencia de una N,N'-diciclohexilcarbodiimida, una cantidad catalítica de derivado de piridina, al menos una base orgánica o inorgánica y al menos un disolvente orgánico para formar una mezcla de reacción y mantener la mezcla durante un periodo de tiempo suficiente a temperatura ambiente para dar el compuesto, éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (fórmula V).

15 El compuesto fórmula V también puede prepararse usando un alcóxido de (2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como producto intermedio.

20 El procedimiento para preparar un alcóxido de (2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona comprende: combinar (2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona con al menos un disolvente orgánico para obtener una suspensión, añadir al menos una base a la suspensión para obtener una mezcla de reacción y mantener la mezcla durante un periodo de tiempo suficiente para dar un alcóxido de (2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona que se combina además con cloruro de palmitoilo en presencia de al menos un disolvente orgánico para obtener una mezcla de reacción y mantener la mezcla de reacción durante un periodo de tiempo suficiente para dar el éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula V.

El ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácido palmítico, cloruro de palmitoilo y anhídrido palmítico. Pero preferiblemente, el ácido graso usado es ácido palmítico.

El derivado de piridina usado es 4-dimetilaminopiridina.

- 5 La base puede seleccionarse de una base orgánica o una base inorgánica, en la que la base orgánica se selecciona del grupo que consiste en isopropilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N-metilpiperazina, N-metilpiridina, DBU, DABCO y trietilamina. La base inorgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en metales alcalinos como sodio, potasio, litio o carbonatos de metal alcalino como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de litio o bicarbonatos de metal alcalino como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, bicarbonato de cesio o hidróxidos de metal alcalino como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio o alcóxidos de metal como alcóxidos de sodio, litio o potasio, terc-butóxido de sodio e hidruro de sodio. Pero preferiblemente, la base usada es trietilamina.

- 10 El disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en cloruro de metileno, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilamina (DMA), amidas C₃-C₆ como dimetilacetamida y dimetilformamida, acetatos de alquilo C₂-C₆ son acetatos de etilo y acetato de isobutilo, éteres C₂-C₈ o éteres C₄-C₈ son tetrahidrofurano (THF), dietoximetano (DEM), isobutil metil éter, dibutil éter y metil éter de polietilenglicol (PGME), éteres cíclicos o acíclicos C₄-C₁₀, dioles C₂-C₄, carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo, cetonas C₃-C₆ como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, hidrocarburos cíclicos o acíclicos C₅-C₁₂, hidrocarburos aromáticos C₆-C₁₂ como benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno. Preferiblemente, el disolvente orgánico usado puede ser acetonitrilo, diclorometano, tolueno, DMF, DMA o DMSO. Lo más preferiblemente, el disolvente orgánico usado es cloruro de metileno.

- 20 Los haluros de ácido se seleccionan del grupo que consiste en cloruro de acetilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de benzoilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluenosulfonilo y cloruro de tionilo. Preferiblemente, el cloruro de ácido usado es cloruro de pivaloilo.

- 25 En otra realización, la presente invención implica un procedimiento para preparar palmitato de paliperidona combinando éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula V con monoclóridrato de 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-bencisoxazol de fórmula VI en presencia de un disolvente aprótico polar, carbonato de metal alcalino o bicarbonato de metal o hidróxidos alcalinos, haluros alcalinos y catalizador de transferencia de fase para formar una mezcla de reacción y mantener la mezcla de reacción durante 20 h a 80°C para obtener el compuesto palmitato de paliperidona de fórmula VII.

- 30 El disolvente orgánico se selecciona de agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, dietil éter, diisopropil éter, benceno, metilbenceno, dimetilbenceno, clorobenceno, metoxibenceno, metanol, etanol, 2-propanona, 4-metil-2-pentanona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, piridina, nitrobenzono, acetonitrilo o propionitrilo. Preferiblemente el disolvente usado es acetonitrilo.

- 35 La base puede seleccionarse de carbonatos de metal alcalino o bicarbonatos de metal o hidróxidos alcalinos, en la que el carbonato de metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonatos de metal alcalino de bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxidos alcalinos de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio. Pero preferiblemente, se usa carbonato de potasio.

El haluro alcalino se selecciona de yoduro de sodio o yoduro de potasio. Preferiblemente, se usa yoduro de potasio.

- 40 El catalizador de transferencia de fase usado se selecciona del grupo de bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio o yoduro de tetrabutilamonio. Preferiblemente, el catalizador de transferencia de fase usado es yoduro de tetrabutilamonio.

La presente invención proporciona un palmitato de paliperidona que tiene una pureza de aproximadamente el 98%, preferiblemente de más del 99%, más preferiblemente de más del 99,5%.

- 45 Aún en otra realización, la presente invención implica la preparación de paliperidona de fórmula VIII a partir de palmitato de paliperidona de fórmula VII que comprende: combinar palmitato de paliperidona con al menos un disolvente orgánico, al menos una base o ácido mineral para formar una mezcla de reacción y mantener la mezcla de reacción a reflujo durante un determinado periodo de tiempo para dar una paliperidona pura.

El disolvente orgánico se selecciona de metanol, etanol, propanol, butanol, DMF, THF, tolueno, agua. Preferiblemente, el disolvente usado es agua.

- 50 La base se selecciona de hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio. Preferiblemente, se usa hidróxido de sodio.

El ácido se selecciona de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido nítrico. Pero preferiblemente, el ácido usado es ácido clorhídrico.

La presente invención produce paliperidona con pureza de más del 99% y más preferiblemente del 99,5% con una

impureza de dicetona de menos del 0,1 %, más preferiblemente con una impureza de dicetona de menos del 0,05%.

La invención se ilustra adicionalmente con los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Se agitó una mezcla de cloruro de metileno, 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, ácido palmítico, 4-dimetilaminopiridina y trietilamina durante 15 min a 25-30°C, se añadió lentamente cloruro de pivaloilo a la masa de reacción anterior a 25-40°C y se mantuvo la reacción durante 2 horas a 30-35°C. Entonces se enfrió la masa de reacción hasta 25°C, se cargó agua purificada, se separó la fase orgánica, se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico diluido seguido por agua, se eliminó por destilación completamente el cloruro de metileno y se destiló conjuntamente con acetonitrilo. Se disolvió el residuo resultante en acetonitrilo y se añadió agua purificada lentamente a 25-30°C, se agitó el contenido durante 30 minutos a la misma temperatura y se enfrió la masa hasta 10-15°C, se agitó durante 2 horas a la misma temperatura, se filtró el compuesto aislado, se lavó la torta húmeda con acetonitrilo helado y se secó el compuesto a vacío.

Rendimiento: 95% (del teórico).

Ejemplo 2: Preparación de palmitato de paliperidona

Se agitó una mezcla de acetonitrilo, monoclóhidrato de 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-bencisoxazol, carbonato de potasio durante 10 minutos a 25-30°C, se calentó la masa de reacción hasta 55-60°C y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura, se enfrió el contenido hasta 25-30°C y se añadió yoduro de tetrabutilamonio, yoduro de potasio y éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona a la misma temperatura, se calentó la masa de reacción hasta 70-75°C lentamente durante 2 horas, se mantuvo la reacción durante 14 horas y se monitorizó la reacción mediante HPLC. Se enfrió la masa de reacción hasta 25-30°C, se eliminó por destilación completamente el disolvente a vacío y se disolvió el residuo resultante en cloruro de metileno, se lavó la fase transparente de cloruro de metileno con agua purificada seguido por disolución de bicarbonato de sodio al 5% dos veces y finalmente se lavó la fase de cloruro de metileno con agua purificada, se eliminó por destilación completamente el cloruro de metileno a vacío, se añadió metanol al residuo resultante y se enfrió hasta 15-20°C y se agitó el contenido durante 2 horas a la misma temperatura, se filtró el compuesto aislado, se lavó con metanol. Se llevó el compuesto húmedo a alcohol isopropílico y se calentó el contenido hasta la temperatura de reflujo para obtener una disolución transparente, se añadió carbón activado, se mantuvo durante 15 minutos, se filtró el carbón activado a través de lecho Hyflo y se lavó el lecho de carbón con alcohol isopropílico caliente. Se enfrió lentamente el filtrado hasta 25-30°C y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura, se filtró el compuesto aislado y se lavó con alcohol isopropílico y se secó a 55-60°C para obtener el palmitato de paliperidona puro.

Rendimiento: 80% (del teórico)

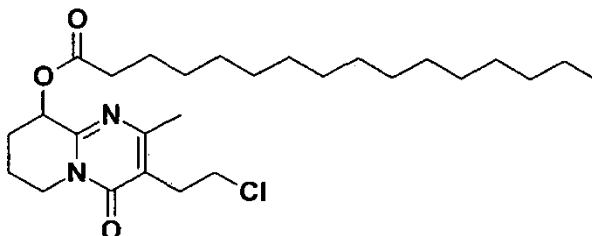
Ejemplo 3: Preparación de paliperidona a partir de palmitato de paliperidona

Se calentó una mezcla de ácido clorhídrico diluido y palmitato de paliperidona hasta 75-80°C y se mantuvo la reacción durante 2 horas a 75-80°C, se monitorizó la reacción mediante HPLC para determinar la ausencia de palmitato de paliperidona y se enfrió la masa de reacción hasta 25-30°C. Se lavó la masa de reacción con cloruro de metileno, se añadió una mezcla de cloruro de metileno y metanol a la fase acuosa, se enfrió el contenido hasta 10°C, se ajustó el pH a 10-12 con disolución de hidróxido de sodio al 20% en agua a 10-30°C, se extrajo el compuesto en cloruro de metileno en condiciones básicas y se lavó la fase de cloruro de metileno con agua purificada y se trató la fase de cloruro de metileno separada con carbón activado, se filtró el carbón activado a través de lecho Hyflo, se lavó con cloruro de metileno. Se eliminó por destilación completamente el cloruro de metileno a vacío y se añadió alcohol isopropílico, se calentó el contenido hasta la temperatura de reflujo y se enfrió lentamente hasta 25-30°C, se agitó durante 1 hora a la misma temperatura, se filtró el compuesto aislado, se lavó el compuesto húmedo con alcohol isopropílico y se secó a vacío a 55-60°C para obtener paliperidona pura.

Rendimiento: 90% (del teórico)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula V



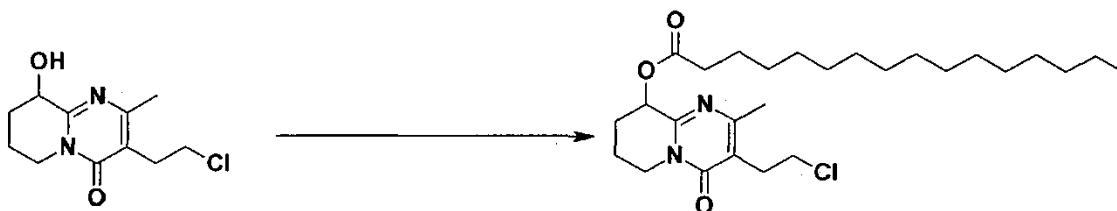
5

Fórmula V

que comprende las etapas de:

(i) combinar 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula IV con un derivado de ácido graso en presencia de un derivado de piridina, al menos una base y al menos un disolvente orgánico para obtener una mezcla de reacción y

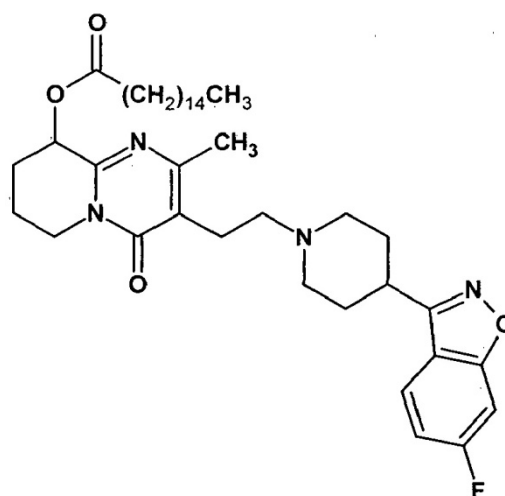
- 10 (ii) añadir haluro de ácido a la mezcla de reacción obtenida en la etapa (i) y mantener la mezcla durante un tiempo suficiente para dar el compuesto, éster de palmitato de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula V:



Fórmula IV

Fórmula V

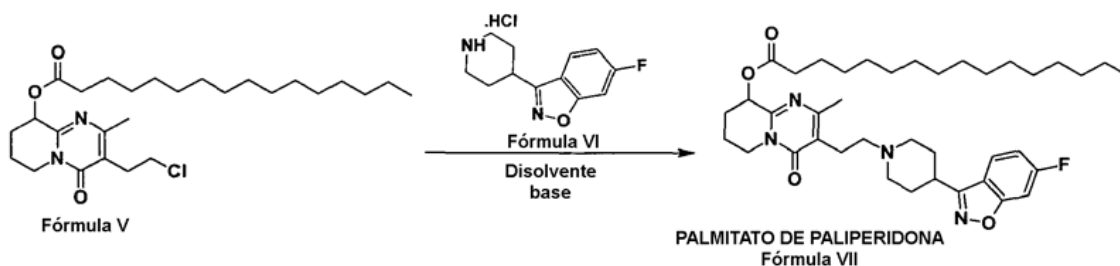
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el derivado de ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácido palmítico, cloruro de palmitoilo y anhídrido palmítico.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el derivado de piridina es 4-dimetilaminopiridina.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la base se selecciona de una base orgánica o inorgánica.
- 20 5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la base orgánica se selecciona del grupo que consiste en isopropilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N-metilpiperazina, N-metilpiridina, DBU, DABCO y trietilamina.
6. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la base inorgánica se selecciona del grupo que consiste en sodio, potasio, litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, bicarbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de calcio.
- 25 7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en cloruro de metileno, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilamina (DMA), amidas C₃-C₆, acetatos de alquilo C₂-C₆, éteres C₂-C₈, éteres cíclicos o acíclicos C₄-C₁₀, dioles C₂-C₄, carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo, cetonas C₃-C₆, hidrocarburos cíclicos o acíclicos C₅-C₁₂ e hidrocarburos aromáticos C₆-C₁₂ y mezclas de los mismos.
- 30 8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el haluro de ácido se selecciona del grupo que consiste en cloruro de acetilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de benzoilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluenosulfonilo o cloruro de tionilo.
- 35 9. Procedimiento para preparar palmitato de paliperidona de fórmula VII,



Fórmula VII

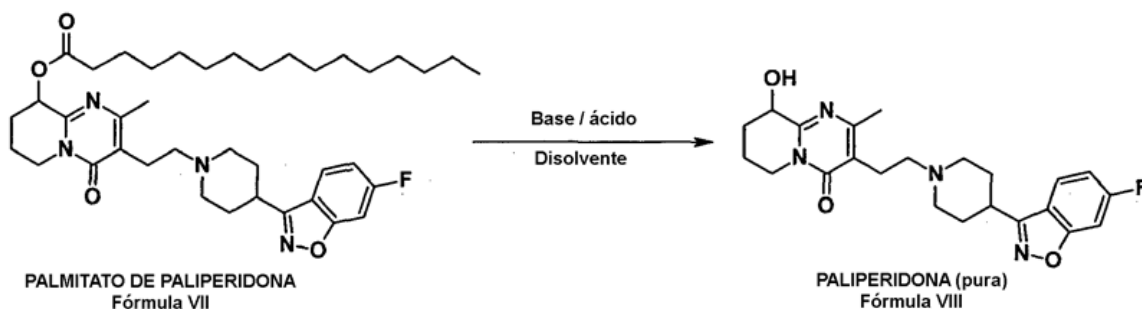
que comprende las etapas de:

- 5 a) hacer reaccionar compuesto de éster de palmitato de (2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula V con monoclórhidrato de 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-bencisoxazol de fórmula VI en presencia de una base en un disolvente orgánico para dar el compuesto palmitato de paliperidona de fórmula VII:



y

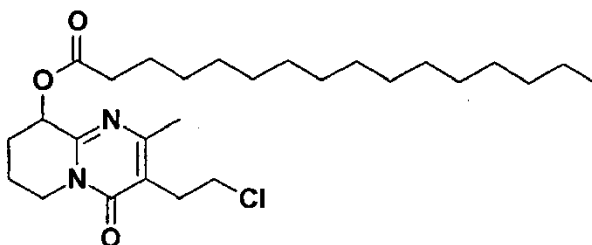
- 10 b) opcionalmente tratar el palmitato de paliperidona de fórmula VII con al menos un disolvente orgánico, al menos una base o un ácido mineral para dar paliperidona:



10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente en la etapa a) se selecciona del grupo que consiste en agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, dietil éter, diisopropil éter, benceno, metilbenceno, dimetilbenceno, clorobenceno, metoxibenceno, 2-propanona, 4-metil-2-pentanona, THF, 1,4-dioxano, DMF, DMA, DMSO, nitrobenzono, piridina, acetonitrilo, propionitrilo y mezclas de los mismos.
11. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la base en la etapa a) se selecciona del grupo que consiste en carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal, hidróxidos de metal y bases orgánicas.
12. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la pureza del palmitato de paliperidona es de al menos el 99%.

13. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente en la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, butanol, DMF, THF, tolueno o agua y mezclas de los mismos.
14. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la pureza de la paliperidona es de al menos el 99% con una impureza de dicetona de menos de al menos el 0,1%.

- 5 15. Compuesto de fórmula V:



Fórmula V